

PCT/JP 03/11402

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

10 / 526822
08 09.03

04 MAR 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年 9月 9日

REC'D 23 OCT 2003

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-263039
[ST. 10/C]: [JP2002-263039]

WIPO PCT

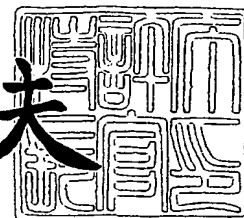
出 願 人
Applicant(s): 参天製薬株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P020496

【提出日】 平成14年 9月 9日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/08

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製
薬株式会社内

【氏名】 浅田 博之

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製
薬株式会社内

【氏名】 木村 章男

【特許出願人】

【識別番号】 000177634

【氏名又は名称】 参天製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100060874

【弁理士】

【氏名又は名称】 岸本 瑛之助

【選任した代理人】

【識別番号】 100083149

【弁理士】

【氏名又は名称】 日比 紀彦

【選任した代理人】

【識別番号】 100079038

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡邊 彰

【選任した代理人】

【識別番号】 100069338

【弁理士】

【氏名又は名称】 清末 康子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 002820

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ラタノプロストおよび界面活性剤を含有する澄明な点眼液

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ラタノプロストを有効成分とし、防腐剤として塩化ベンザルコニウムを、添加物として無機または有機塩類を配合した点眼液において、さらに界面活性剤を配合することを特徴とする澄明な点眼液。

【請求項 2】 ラタノプロストの濃度が 0.001～0.01% (W/V) で、塩化ベンザルコニウムの濃度が 0.003～0.01% (W/V) で、界面活性剤の濃度が 0.001～0.5% (W/V) である請求項 1 記載の点眼液。

【請求項 3】 界面活性剤が、ポリソルベート 80、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポリオキシシル 35 ヒマシ油またはモノステアリン酸ポリエチレングリコールである請求項 1 記載の点眼液。

【請求項 4】 無機または有機塩類が、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、リン酸塩、ホウ酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、炭酸塩である請求項 1 記載の点眼液。

【請求項 5】 ラタノプロストを有効成分とし、塩化ベンザルコニウムおよび無機または有機塩類を配合した点眼液において、界面活性剤を配合することにより白濁を防止する方法。

【請求項 6】 ラタノプロストの濃度が 0.001～0.01% (W/V) で、塩化ベンザルコニウムの濃度が 0.003～0.01% (W/V) で、界面活性剤の濃度が 0.001～0.5% (W/V) である請求項 6 記載の白濁防止方法。

【請求項 7】 界面活性剤が、ポリソルベート 80、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポリオキシシル 35 ヒマシ油またはモノステアリン酸ポリエチレングリコールである請求項 6 記載の白濁防止方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、塩化ベンザルコニウム、塩類および界面活性剤を配合した、ラタノプロストを有効成分として含有する澄明且つ安定な点眼液に関する。

【0002】

【従来の技術】

ラタノプロストは、化学名イソプロピルー（Z）-7 [（1R, 2R, 3R, 5S）3, 5-ジヒドロキシ-2- [（3R）-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル] シクロペンチル] -5-ヘプタノエートで表される、プロスタグランジン系の緑内障治療薬である。ラタノプロストは選択的FP受容体アゴニストであり、房水の流出を促進させることにより眼圧を下降させる（例えば、特許文献1参照）。ラタノプロストの投与経路は点眼投与であり、0.005%ラタノプロスト含有点眼液（商品名：キサラタン点眼液）が市販されている。

【0003】

【特許文献1】

特許第2721414号明細書。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、ラタノプロスト点眼液のより優れた処方を提供することを目的とするものである。

【0005】

点眼液の防腐剤としては、効果等の観点から塩化ベンザルコニウム（以下BAKと略記する）が最も汎用されている。しかしBAKは優れた防腐力を有する反面、高い濃度で使用すると角膜障害を引き起こす可能性がある。従って、BAKを点眼液に配合する際には、なるべく濃度を低減させることが望ましい。

【0006】

一方、点眼液には、通常等張性を保つために添加物（等張化剤）が配合されているが、その代表的なものは塩化ナトリウム等のアルカリ金属塩や塩化マグネシウム等のアルカリ土類金属塩の無機塩類である。

【0007】

さらに、点眼液においては、通常pHの変動を防ぐための添加物（緩衝剤）が配

合されているが、その代表的なものは、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム等の無機塩類や酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、炭酸ナトリウム等の有機塩類である。

【0008】

そこで、本発明者らは、これらの汎用添加物をラタノプロスト点眼液に用いて種々の検討をした。

【0009】

その結果、驚くべきことに、BAKを0.015%以上の濃度にするとう白濁は生じないが、0.01%以下の濃度にするとう白濁が生じることが判明した。これは、疎水性の高いラタノプロストとBAKが複合体を形成し、添加物である塩類の塩析効果によってラタノプロスト-BAK複合体が析出するためと考えられるが、BAKの濃度を0.01%以下の濃度にしたとき初めて析出が起きることは驚くべき発見である。実際に市販されているラタノプロスト点眼液（商品名：キサタン点眼液）ではBAKが0.02%配合されているので、白濁という問題は生じない。しかし、前述のようにBAKは優れた防腐剤ではあるものの高い濃度で使用すると角膜障害を引き起こす可能性がある。従って、BAKを点眼液に配合する際には、なるべく濃度を低減させることが望ましい。

【0010】

【課題を解決するための手段】

そこで本発明者らは、鋭意研究を行った結果、界面活性剤を配合すれば、製剤の澄明性を保った点眼液が得られることを見出した。

【0011】

【発明の実施の形態】

本発明における点眼液の有効成分はラタノプロストであり、その濃度は0.001～0.01%（W/V）が好ましく、特に0.005重量%（W/V）が好ましい。

【0012】

BAKの濃度は、0.01%（W/V）以下が好ましい。BAK濃度が低すぎると十分な防腐力が得られないので、より好ましいBAK濃度範囲は0.003

～0.01% (W/V) である。

【0013】

界面活性剤の例としては、ポリソルベート80、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、マクロゴール4000、レシチン、ショ糖エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ステアリン酸ポリオキシル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等が挙げられるが、好ましくは、ポリソルベート80、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油である。界面活性剤の濃度は、0.001～0.5%が好ましい。

【0014】

添加物として配合される無機または有機塩類の例として以下のものを挙げることができる。

【0015】

等張化剤：塩化ナトリウム、塩化カリウム等のアルカリ金属塩、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等のアルカリ土類金属塩。

【0016】

pH緩衝剤：リン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム等のリン酸塩、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム等のホウ酸塩、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム等のクエン酸塩、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩。

【0017】

好ましくは、等張化剤として塩化ナトリウムを0.8% (W/V)、pH緩衝剤としてリン酸二水素ナトリウムを0.2% (W/V) 配合する。

【0018】

本発明の点眼液の調製には、必要に応じてpH調整剤および増粘剤等の添加剤を加えることができる。pH調整剤としては、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。増粘剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、

ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

【0019】

本発明点眼液のpHは3～8、特に4～7とするのが好ましい。

【0020】

本発明の点眼液は汎用されている方法によって調製することができる。

【0021】

以下に本発明の実施例を示す。

【0022】

【実施例】

実施例 1

結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g、塩化ナトリウム 0.8 g、ポリソルベート 80 0.01 g、塩化ベンザルコニウム 0.01 g を精製水約 90 mL に溶解し、pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。

【0023】

実施例 2

結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g、塩化ナトリウム 0.8 g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 0.01 g、塩化ベンザルコニウム 0.01 g を精製水約 90 mL に溶解し、pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。

【0024】

実施例 3

結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g、塩化ナトリウム 0.8 g、ポリオキシル 35 ヒマシ油 0.01 g、塩化ベンザルコニウム 0.01 g を精製水約 90 m

Lに溶解し、pHを6.7に調整し、精製水の追加で全量100mLとし、基剤を得た。ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、約80℃の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが6.7であることを確認した。

【0025】

実施例4

ラタノプロスト点眼液とBAKおよび非イオン性界面活性剤を配合したときの配合変化について試験例を示す(表1)。

【0026】

<実験方法>

1) 100mLガラスビーカー中に精製水約90mLを入れた。

【0027】

2) この精製水に結晶リン酸二水素ナトリウム0.2gと塩化ナトリウム0.9gおよび界面活性剤を表1に示した濃度になるように投入し溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液あるいは希塩酸を用いてpHを6.7に調整し、精製水の追加で全量を100mLとし、基剤を得た。

【0028】

3) ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、全体を約80℃の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが6.7であることを確認した。

【0029】

4) この溶液に注射用水を加えて全量を100mLに調整した。

【0030】

5) このラタノプロスト溶液をガラス試験管に正確に10mLとり、1%塩化ベンザルコニウム溶液を100 μ L投入し、混和した。

【0031】

6) 各調製液の外観観察を行い、それぞれ1mLずつを25mLメスフラスコに正確にサンプリングした。残りの液それぞれ9mLずつを0.22 μ mフィルターを用いてろ過した。

【0032】

7) ろ過前後の液について高速液体クロマトグラフによりラタノプロスト濃度を測定し、残存率を算出した。

【0033】

【表1】

	処方1	処方2	処方3	処方4
ラタノプロスト	0.005%	0.005%	0.005%	0.005%
結晶リン酸二水素ナトリウム	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
塩化ナトリウム	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%
ポリソルベート80	0.01%	—	—	—
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	—	0.01%	—	—
ポリオキシシル35ヒマシ油	—	—	0.01%	—
塩化ベンザルコニウム	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
希塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	6.7	6.7	6.7	6.7

【0034】

＜結果＞

結果を表2に示す。塩化ナトリウムを用いた処方4では、白濁が見られ、残存

率も 67.3%まで低減した。これに対し、界面活性剤を用いた処方 1～3 では、白濁は見られず、残存率も 97.2～99.8%と高い値を保っていた。

【0035】

以上の結果から、界面活性剤を配合すると、安定且つ澄明な点眼液が得られることが分かる。

【0036】

【表 2】

	処方 1 (ホリソルベート 80)	処方 2 (ホリオキシエチレン 硬化ヒマシ油 60)	処方 3 (ホリオキシ 35 と マシ油)	処方 4 (界面活性剤なし)
外観	無色透明	無色透明	無色透明	白濁
残存率 (%)	99.8	98.0	97.2	67.3

【0037】

実施例 5

保存効力試験

BAKの防腐剤としての効果を確認するため、処方1の点眼液を用いて保存効力試験を行ったところ、その効果は保存効力試験に定められた基準を満足するものであった。

【 0 0 3 8 】

【発明の効果】

界面活性剤を配合することにより、防腐剤（BAK）の濃度を低くしても澄明性を保ち得るラタノプロスト点眼液を提供することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ラタノプロストを有効成分とする点眼液において、防腐剤としての塩化ベンザルコニウムの濃度を低減させても、白濁を起こさず澄明な点眼液を得ること。

【解決手段】 界面活性剤を配合することによって、塩化ベンザルコニウムの濃度を低減させても白濁を起こさず澄明な点眼液が得られることを見出した。

【選択図】 なし

特願 2002-263039

出願人履歴情報

識別番号

[000177634]

1. 変更年月日

1990年 8月 6日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

氏 名

参天製薬株式会社